

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 536**

21 Número de solicitud: 201132080

51 Int. Cl.:

C07D 219/06 (2006.01)

C07D 311/86 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

22.12.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.06.2013

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Molinos de Agua, s/n
38200 La Laguna (Tenerife) ES**

72 Inventor/es:

**GUTIÉRREZ RAVELO, Ángel Domingo;
ESTÉVEZ BRAUN, Ana María;
JIMÉNEZ ALONSO, Sandra;
PEÑA FLOREZ, Rosalyn;
MACHÍN CONCEPCIÓN, Félix Manuel y
MÉNDEZ ÁLVAREZ, Sebastián**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **QUINONAS HETEROCÍCLICAS SINTÉTICAS CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.**

57 Resumen:

Quinonas heterocíclicas sintéticas con actividad antimicrobiana.

La presente invención se refiere a una familia de compuestos sintéticos, derivados quinónicos fusionados a heterociclos. Además de su uso para la fabricación de medicamentos, para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen bacteriano, particularmente bacterias gram positivas.

ES 2 409 536 A1

DESCRIPCIÓN

Quinonas heterocíclicas sintéticas con actividad antimicrobiana

5 La presente invención se refiere a una familia de compuestos sintéticos, derivados quinónicos fusionados a heterociclos, que poseen actividad antimicrobiana, particularmente contra bacterias gram positivas por lo que son útiles para la fabricación de medicamentos, para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen bacteriano.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10 El progresivo incremento de infecciones bacterianas causado por cepas resistentes a múltiples antibióticos y por estirpes altamente virulentas se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves en los pacientes hospitalizados. La presión selectiva resultante del uso extensivo de antibióticos durante los últimos 25 años ha llevado al surgimiento de multitud de resistencias bacterianas y a la diseminación de genes de resistencia entre microorganismos patogénicos. Todo ello ha provocado que nos encontremos ante el riesgo de sufrir infecciones "intratables". La creciente aparición y diseminación de resistencias en bacterias Gram-positivo como los géneros *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, constituyen claros ejemplos de ello. La constante y rápida dispersión mundial de estirpes microbianas portadoras de múltiples resistencias y de genes de virulencia ha causado un gran incremento en la morbilidad y la mortalidad provocadas por infecciones hospitalarias.

20 Actualmente, uno de los ejemplos más dramáticos de esta situación lo constituye la creciente aparición y diseminación de resistencias a antibióticos y de factores de virulencia en *Staphylococcus aureus* y otros miembros del género *Staphylococcus*. Los estafilococos son microorganismos ubicuos, presentes en las vías respiratorias del 30% de los adultos sanos y en la piel de un 20%. Los pacientes y el personal de hospitales presentan porcentajes algo más altos. Sin embargo, múltiples grupos de la población presentan riesgo elevado de sufrir infecciones por estafilococos patogénicos. Es normal el desarrollo de infecciones estafilocócicas entre recién nacidos y sus madres, en pacientes transplantados y en personas afectadas de enfermedades tales como gripe, leucemia, diabetes mellitus, patologías broncopulmonares, etc.

30 Aunque dentro de este género bacteriano, la especie *S. aureus* es la causa del mayor número de patogénesis estafilocócicas, diversas especies de *Staphylococcus coagulasa* negativos (CoNS) han sido asociadas con un número creciente de infecciones adquiridas en hospitales. El uso cada vez más frecuente de procedimientos invasivos, implicando diferentes materiales protésicos, y el alto número de pacientes inmunodeprimidos han contribuido al incremento dramático de infecciones debidas a CoNS. Por todo lo dicho, el control y tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus* constituye un tema de relevancia clínica extrema. Además, ya en el siglo XXI, la creciente diseminación de cepas resistentes a metilina, antibiótico que constituía el agente básico contra tales infecciones, ha dificultado enormemente la erradicación de las mismas. Tanto en EE.UU. como en Japón y Europa, hay una frecuencia ascendente de aparición de aislados de *S. aureus* resistentes a metilina (MRSA), especialmente en las unidades de cuidado intensivo de los hospitales, aunque también es creciente la aparición de infecciones adquiridas en la comunidad.

40 Los MRSA son, frecuentemente, resistentes a los antibióticos β -lactámicos, tales como penicilinas, cefalosporinas y carbapenemos. La resistencia a aminoglicósidos y macrólidos es también habitual. Pocos antibióticos son todavía efectivos contra MRSA. En concreto, la mupirocina y los antibióticos glicopéptidos, principalmente vancomicina, constituyen el tratamiento alternativo normalmente utilizado. Sin embargo, el reciente aislamiento en EEUU de tres cepas de *S. aureus* con alta resistencia a vancomicina (HVRSA) 30 adquirida de *Enterococcus*, de múltiples cepas de *S. aureus* resistentes a niveles intermedios (IVRSA) de vancomicina en distintos países, así como la creciente aparición y diseminación de estafilococos resistentes a mupirocina (MuRSA) hacen que estemos ante una situación de riesgo mundial para la salud pública. Ante tal compromiso, nuevos antibióticos como la linezolid o la daptomicina se están ensayando en clínica, pero poco tiempo tras su introducción van apareciendo resistencias a los mismos. Asimismo, en estas bacterias es cada vez más habitual la dispersión de genes de virulencia, como por ejemplo genes codificando toxinas, y de genes de resistencia debido a que muchos de estos genes están codificados en elementos genéticos móviles, como plásmidos conjugados, islas de patogenicidad, fagos, etc. (Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lee AS, Huttner B, Harbarth S. Infect Dis Clin North Am. 2011 Mar; 25(1):155-79).

55 Por otro lado, existen documentos que describen compuestos de la familia de las quinonas, como por ejemplo la embelina, donde se ha demostrado su actividad bactericida y bacteriostática contra bacterias Gram-positivo y Gram-negativo (A potential antibacterial agent Embelin, a natural benzoquinone extracted from *Embelia ribes*, Radhakrishnan N, et al., *Biology and Medicine*, Vol. 3 (2) Special Issue: 1-7, 2011). Sin embargo, se hace necesario encontrar nuevos compuestos con actividad antimicrobiana y en particular compuestos que puedan actuar contra cepas resistentes a algunos antibióticos.

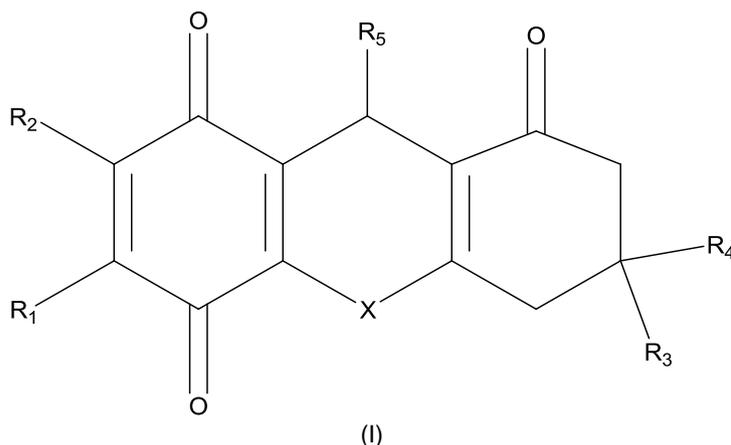
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

65 La presente invención describe a una familia de compuestos que son derivados quinónicos fusionados a heterociclos de origen sintético fórmula general (I). Estos compuestos presentan actividad antimicrobiana con alta especificidad frente a

bacterias Gram-positivo, incluidas las cepas multiresistentes a los antibióticos de uso comercial actual; incluyendo aquellas resistentes a la metilina y/o vancomicina.

5 Como se puede observar en los ejemplos, los compuestos de la invención fueron comparados con la actividad antimicrobiana de un compuesto conocido como la embelina y estos presentan una mayor actividad en todas las cepas descritas.

10 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) (a partir de ahora compuestos de la invención):



donde:

15 X se selecciona entre O y NR, donde: R se selecciona entre H, OH, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, O-alquilo C₁-C₁₂, OC(O)R', N(R'')(R'''); donde R' se selecciona entre alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₁₂, arilo y heteroarilo; y R'' y R''' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R₁ se selecciona entre un grupo alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈, alquinilo C₂-C₁₈, arilo y heteroarilo;

20 R₂ se selecciona entre H, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, O-alquilo C₁-C₁₂, OC(O)R₂' y N(R₂'')(R₂''); donde R₂' se selecciona entre alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₁₂, arilo y heteroarilo; y R₂' y R₂' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

25 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilos;

R₅ se selecciona entre un grupo arilo, sustituido o no sustituido, heteroarilo, sustituido o no sustituido, y -(CH₂)₂-R₆, donde R₆ se selecciona entre un grupo arilo, sustituido o no sustituido, y heteroarilo, sustituido o no sustituido.

30 El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*hexilo, etc. En el caso que el radical es R₁ tiene de 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 18, más preferiblemente de 8 a 14 y aún más preferiblemente 11 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, (denominándose haloalquilo), hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y tioalquilo.

35 El término "arilo", se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos, sencillos o múltiples, que tienen entre 5 a 18 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, fluorenilo o antracilo. Preferiblemente el grupo arilo tiene de 5 a 7 átomos de carbono y más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones por uno o más sustituyentes o dos sustituyentes formando un ciclo condensado al arilo y se seleccionan independientemente entre tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, O-alquilo, O, halógeno, hidroxilo, amino o ácido carboxílico.

40 El término "heteroarilo" se refiere a un arilo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos un átomo distinto de carbono, tales como S, N, ó O, formando parte del anillo aromático.

45 El término "alquenilo" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6, que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. En el caso que el radical es R₁ tiene de 2 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 18, más preferiblemente de 8 a 14 y aún más preferiblemente 11 átomos de carbono. Los radicales alquenilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquilitio.

50

- 5 El término "alquinilo" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6, que contienen uno o más enlaces carbono-carbono triples, por ejemplo, etilino, propinilo, butinilo, etc. En el caso que el radical es R₁ tiene de 2 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 18, más preferiblemente de 8 a 14 y aún más preferiblemente 11 átomos de carbono. Los radicales alquinilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquilio.
- Por "halógeno" se entiende en la presente invención a un átomo de bromo, cloro, yodo o flúor.
- 10 Cuando en el compuesto de la invención X es NR, preferiblemente R es hidrógeno. En una realización más preferida R₃ y R₄ son independientemente H o alquilo C₁-C₄, y más preferiblemente R₃ y R₄ son hidrógeno.
- 15 Cuando en el compuesto de la invención X es O, preferiblemente R₃ y R₄ son independientemente H o alquilo C₁-C₄, más preferiblemente R₃ y R₄ son independientemente un grupo alquilo C₁-C₄ y aún más preferiblemente R₃ y R₄ son metilo.
- En otra realización preferida de los compuestos de la invención, R₁ es un alquilo C₈-C₁₄, más preferiblemente R₁ es un grupo undecilo.
- 20 En otra realización preferida, R₂ es OH.
- 25 Cuando R₅ es un grupo arilo, sustituido o no sustituido, heteroarilo, sustituido o no sustituido, o -(CH₂)-R₆, donde R₆ se selecciona entre un grupo arilo, sustituido o no sustituido, y heteroarilo, sustituido o no sustituido, puede estar sustituido en cualquiera de sus posiciones, del arilo o del heteroarilo, de manera independiente o formando un ciclo y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, O, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, O-alquilo C₁-C₁₂, OC(O)Ra, N(Ra')(Ra''), donde Ra se selecciona entre alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₁₂, arilo o heteroarilo y Ra' y Ra'' se seleccionan independientemente entre H o alquilo C₁-C₆.
- 30 En una realización preferida, R₅ es un grupo arilo, sustituido o no sustituido, más preferiblemente R₅ es un grupo fenilo, sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, puede estar sustituido preferiblemente por al menos un halógeno, un grupo -NO₂, un alcoxilo C₁-C₄ o dos sustituyentes formando un ciclo. Más preferiblemente el halógeno se selecciona entre F, Cl y Br, el alcoxilo es un grupo metoxilo y el ciclo es un heterociclo, aún más preferiblemente un grupo metilendioxilo.
- 35 En otra realización preferida, R₅ es un heteroarilo, sustituido o no sustituido, más preferiblemente R₅ es un grupo furanilo o benzodioxola.
- 40 En otra realización preferida, cuando R₅ es -(CH₂)-R₆, R₆ es un grupo arilo, sustituido o no sustituido, más preferiblemente R₆ es un grupo fenilo, sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, puede estar sustituido preferiblemente por al menos un halógeno, un grupo -NO₂, un O-alquilo C₁-C₄ o dos sustituyentes formando un ciclo. Más preferiblemente el halógeno se selecciona entre F, Cl y Br, el O-alquilo es un grupo metoxilo y el ciclo es un heterociclo, aún más preferiblemente un grupo metilendioxilo.
- 45 En otra realización preferida, cuando R₅ es -(CH₂)-R₆, R₆ es un heteroarilo, sustituido o no sustituido, más preferiblemente R₆ es un grupo furanilo o benzodioxola.
- En una realización preferida, los compuestos de la invención se seleccionan de la lista que comprende:
- 50 9-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
 9-(4-nitrofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
 9-(4-bromo)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
 9-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
 9-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
 9-(3,4-metilendioxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
 9-(3-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
 55 9-(furanil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8 (5H,9H,10H)-triona,
 9-(fenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8 (5H,9H,10H)-triona,
 9-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
 9-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
 9-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
 60 9-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
 9-(3-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
 9-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
 9-(fenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona, y
 9-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona.
- 65

Los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros.

5 El término "sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros" se refiere a cualquier sal farmacéutica, éster, solvato o cualquier otro compuesto que, siendo administrado a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo se observará que las sales farmacéuticamente inaceptables están también en el ámbito de la invención ya que estas últimas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, estereoisómeros y derivados pueden ser llevadas a cabo por medio de métodos conocidos en la materia.

10 Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos provistos en el presente documento se sintetizan por medio de métodos químicos convencionales a partir de un compuesto de origen que contenga un residuo básico o ácido. Estas sales se preparan generalmente, haciendo reaccionar el ácido libre o la forma base de los compuestos con una cantidad estequiométrica de base o ácido adecuado en agua o un disolvente orgánico o mezcla de ambos. Los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo en general son de preferencia. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromohidrato, iodohidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de ácidos orgánicos como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Ejemplos de sales de adición de base incluyen sales inorgánicas, como por ejemplo de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y sales de litio, y sales orgánicas de base, como por ejemplo etilendiamina, etanolamina, N, N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

20 Los compuestos de la invención pueden presentarse en forma cristalina como compuestos libres o solvatos y se entiende que ambas formas están comprendidas dentro del ámbito de aplicación de la presente invención. Los métodos de solvatación son de conocimiento general en la materia. Los solvatos adecuados son aquellos farmacéuticamente aceptables. En una presentación particular, un solvato es un hidrato.

25 Los compuestos de la presente invención, representados por la fórmula (I), descrita anteriormente pueden incluir mezcla racémica, enantiómeros, dependiendo de la presencia de elementos estereogénicos, o isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros individuales, enantiómeros o diastereómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del ámbito de la aplicación de la presente invención.

30 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticas aceptables, derivados, profármacos, solvatos o estereoisómero de los mismos junto con un transportador farmacéutico aceptable, adyuvante o vehículo para la administración a un paciente. Preferiblemente, dicha composición también comprende otro principio activo con efecto sinérgico o complementario.

35 Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, además de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen cualquier composición sólida (tabletas, pastillas, cápsulas, formas granuladas, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, etc.) y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la materia, tales como agentes de unión, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; agentes de relleno, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón, maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina, lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, desgregantes como almidón, polivinilpirrolidona glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina, o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tal como laurilsulfato de sodio.

45 Las composiciones sólidas orales se pueden preparar por métodos convencionales de mezclado, llenado o preparación de comprimidos. Las operaciones repetidas de mezclado se pueden utilizar para distribuir de forma uniforme el principio activo utilizando grandes cantidades de agentes de relleno. Estas operaciones son convencionales en el arte de esta invención. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo a través de granulación húmeda o seca y pueden ser opcionalmente recubiertos por métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, particularmente con un recubrimiento entérico.

50 Las composiciones farmacéuticas también pueden ser adaptadas para la administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma farmacéutica adecuada. Excipientes adecuados, tales como agentes a granel, neutralizantes o surfactantes pueden ser mencionados.

55 Los compuestos o composiciones descritos en la presente invención pueden ser administrados por cualquier método adecuado, como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal o intravenosa. Sin embargo, la vía de administración preferida dependerá de la condición del paciente. En particular, la administración oral es preferida debido a la comodidad para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades que deben ser tratadas.

60 Para su aplicación terapéutica, los compuestos de fórmula (I) deberán preferentemente encontrarse forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, por ejemplo los compuestos de fórmula (I) tienen un nivel de

pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los excipientes admitidos y no incluyendo material considerado tóxico a los niveles de dosis normales. Los niveles de pureza de un compuesto de fórmula (I) o sus derivados, preferiblemente excede al 50%, más aún al 70%, e incluso al 90%, en una representación preferente, que supere el 95%.

5 La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) para ser administrado en general, dependerá, entre otros factores, de la persona que se va tratar, de la severidad de la enfermedad, de la forma de administración elegida, etc. Por este motivo, las dosis mencionadas en esta invención deben ser consideradas como guías para el especialista en la materia, y este último debe ajustar la dosis de acuerdo a las variables mencionadas anteriormente. Sin embargo, un compuesto de fórmula (I) se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día en una cantidad típica total diaria entre 1 y 200 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente 1-10 mg/kg de masa corporal/día.

10 Los compuestos descritos en esta invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y/o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen se pueden utilizar junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, ser provistos en una forma de una composición separada para su administración simultánea o no, con la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, solvato o sal del mismo.

15 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento.

20 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticas aceptables, derivados, solvatos o estereoisómeros para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección causadas por un microorganismo patógeno, donde el microorganismo es preferiblemente una bacteria o levadura, más preferiblemente la infección es de origen bacteriano. Preferiblemente, la bacteria causante de la infección es Gram-positivo. Preferiblemente, la bacteria se selecciona entre los géneros *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*. Aún más preferiblemente, la bacteria se selecciona entre *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*. También caen dentro del alcance de la invención las bacterias, preferiblemente de estos géneros, que han desarrollado resistencia a ciertos antibióticos tales como, pero sin limitarse a, vancomocina y meticilina.

25 A lo largo de la presente descripción, el término "tratamiento" se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de la enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir el grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir (ya sea total o parcial).

30 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS:

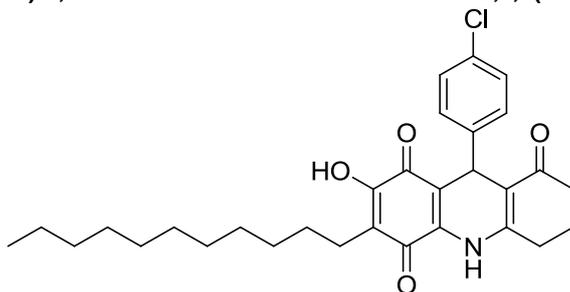
SINTESIS COMPUESTOS DE FORMULA (I) cuando X es -NH

35 Para la síntesis de compuestos de fórmula general (I) y en que X es NH, R₅ es un grupo arilo, en concreto un grupo fenilo sustituido o no sustituido, R₁ es un alquilo, en concreto C₁H₂₃, R₂ es OH y R₃ y R₄ son H, se partió de los correspondientes 3-R₁-2,5-dihidroxibenzoquinonas.

40 Las 3-R₁-2,5-dihidroxibenzoquinonas utilizadas como producto de partida han sido preparadas según los métodos descritos en la bibliografía (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 5805-5808, J. Org. Chem. 2007, 72,10298-10301) donde R₁ se ha descrito anteriormente, es decir, puede ser un resto alquilico, arílico, alquilarílico, etc. tal como se describen en los productos, preferiblemente es un grupo alquilo.

45 Los compuestos de la invención con X=NH se han preparado mediante una reacción de tres componentes: primer componente es 3-R₁(específicamente cuando R₁ es alquilo)-2,5-dihidroxibenzoquinonas, el segundo componente puede ser en cada caso aldehído aromático, heteroaromático, bencílico con diferentes tipos de sustitución, el tercer componente puede ser en cada caso enaminonas que pueden tener diferentes sustituyentes sobre el nitrógeno y sobre otras posiciones. Experimentalmente se toma la 3-R₁(específicamente cuando R₁ es alquilo)-2,5-dihidroxibenzoquinona como reactivo en defecto, se disuelve en etanol y se añade aldehído y enaminona (2,0 equivalentes de cada uno). La mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas en un equipo monomodo CEM-Discover, en tubo cerrado, hasta total conversión de la quinona de partida. Entonces, el crudo de reacción se lleva a sequedad a presión reducida y los productos se purifican por cromatografía preparativa o por columna de gel de sílica usando una mezcla de Hexano/AcOEt (Acetato de etilo) de polaridad creciente.

50 A modo de ejemplo se describe la síntesis de los siguientes productos.

Compuesto RPF-1: 9-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona

Una solución de 30 mg (0,102 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 4-clorobenzaldehído (28,66 mg, 0,204 mmol) y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexenona (0,204 mmol, 22,64 mg) en 5 mL de etanol fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C (70 W) durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 40%. Se obtuvieron así 41,3 mg (79%) de un único producto como sólido violeta amorfo.

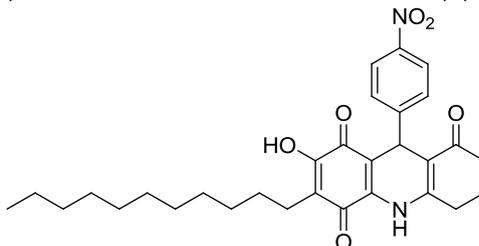
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,26 (16H, m), 1,44 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,63 (2H, m), 5,18 (1H, s), 7,20 (2H, d, J= 7,1 Hz), 7,26 (2H, d, J= 7,1 Hz), 7,42 (1H, s).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 c, 20,9 t, 22,3 t, 22,6 t, 27,5 t, 28,0 t, 29,3 t, 29,4 t, 29,5 t x 4, 31,8 t, 33,6 d, 36,9 t, 112,6 s, 114,0 s, 117,0 s, 128,3 s, 128,4 d x 2, 19,5 d x 2, 132,6 s, 136,8 s, 143,2 s, 148,7 s, 180,1 s, 181,6 s, 195,4 s.

EM *m/z* (%): 509 (M⁺, 58), 398 (100), 368 (46), 258 (15).

E.M.A.R.: 509,2334 (calcd. para C₃₀H₃₆NO₄Cl (M⁺) 509,2333).

IR (CHCl₃) *v*_{max} (cm⁻¹): 1635, 1470, 1403, 1359, 1331, 1268, 1225, 1179, 1136, 743, 709, 604, 526.

Compuesto RPF-2: 9-(4-nitrofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona

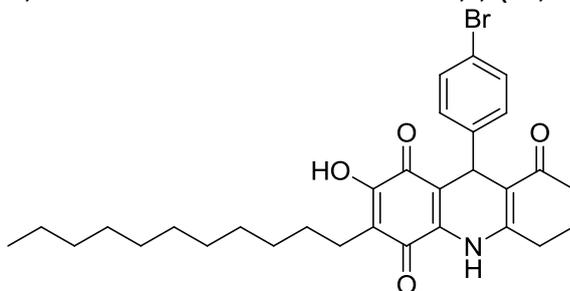
Una solución de 30 mg (0,102 mmol), 2,0 equivalentes de 4-nitrobenzaldehído (30,8 mg, 0,204 mmol), y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexanona (22,64 mg, 0,204 mmol) en 5 mL de EtOH fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C (76W) durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 50%. Se obtuvieron así 47,3 mg (89%) de un sólido amorfo de color violeta.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,27 (16H, m), 1,45 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,65 (2H, m), 5,30 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,51 (2H, d, J= 7,4 Hz), 8,10 (2H, d, J= 7,4 Hz).

EM *m/z* (%): 520 (M⁺, 59), 398 (100), 380 (27), 258 (14).

E.M.A.R.: 520,2549 (calcd. para C₃₀H₃₆N₂O₆ (M⁺) 520,2573).

IR (CHCl₃) *v*_{max} (cm⁻¹): 1637, 1609, 1469, 1404, 1351, 1269, 1180, 1136, 743, 710, 606.

Compuesto RPF-3: 9-(4-bromo)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona

Una solución de 30 mg (0,102 mmol), 2,0 equivalentes de 4-bromobenzaldehído (37,72 mg, 0,204 mmol), y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexanona (22,64 mg, 0,204 mmol) en 5 mL de EtOH fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C (100 W) durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 60%. Se obtuvieron así 47,9 mg (84%) de un sólido amorfo de color violeta.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J=6,5 Hz), 1,28 (16H, m), 1,48 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,63 (2H, m), 5,16 (1H, s), 7,20 (2H, d, J= 8,1 Hz), 7,36 (2H, d, J= 8,1 Hz), 7,45 (1H, s).

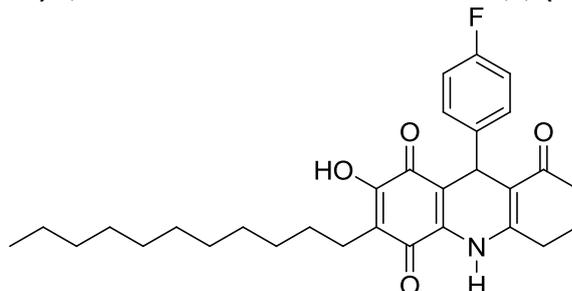
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 c, 20,9 t, 22,4 t, 22,6 t, 27,5 t, 28,0 t, 29,2 t, 29,3 t, 29,5 t x 4, 31,8 t, 33,7 d, 36,9 t, 112,5 s, 113,9 s, 117,1 s, 120,7 s, 129,9 d x 2, 131,4 d x 2, 136,9 s, 143,7 s, 148,4 s, 153,0 s, 162,8 s, 180,1 s, 181,6 s, 195,4 s.

EM m/z (%): 555 (M⁺, 45), 412 (22), 398 (100), 258 (11).

E.M.A.R.: 555,1811 (calcd. para C₃₀H₃₆NO₄Br (M⁺) 555,1807).

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1634, 1609, 1470, 1404, 1376, 1359, 1331, 1269, 1179, 1137, 743, 709, 604, 528.

Compuesto RPF-4: 9-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona



Una mezcla de 30 mg (0,102 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 4-fluorobenzaldehído (0,204 mmol, 0,022 ml) y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexenona (0,204 mmol, 22,64 mg) en 5 mL de etanol fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C (60W) durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt de polaridad creciente. Se obtuvieron así 41,9 mg de un único producto como sólido violeta amorfo, con R_f= 0,3 en una mezcla de Hexano/AcOEt al 40% y en un rendimiento de 83,3%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,27 (16H, m), 1,45 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,63 (2H, m), 5,20 (1H, s), 6,93 (2H, t, J= 8,5 Hz), 7,30 (2H, t, J= 8,5 Hz), 7,37 (1H, s, N-H).

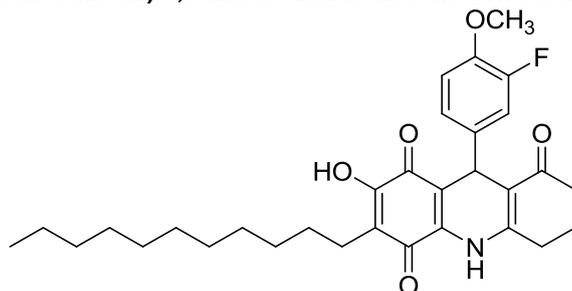
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 c, 20,9 t, 22,3 t, 22,6 t, 27,5 t, 28,0 t, 29,2 t, 29,3 t, 29,5 t x 4, 31,8 t, 33,4 d, 36,9 t, 112,8 s, 114,2 s, 115,1 d x 2, 117,0 s, 129,6 d x 2, 136,7 s, 140,6 s, 148,4 s, 153,0 s, 162,8 s, 180,1 s, 181,7 s, 195,3 s.

EM m/z (%): 493 (M⁺, 81), 398 (100), 353 (72), 258 (15).

E.M.A.R.: 493,2644 (calcd. para C₃₀H₃₆NO₄F (M⁺) 493,2628).

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1634, 1608, 1508, 1470, 1403, 1376, 1359, 1330, 1269, 1179, 1136, 774, 842, 742, 709, 603, 530.

Compuesto RPF-5: 9-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona.



Una solución de 30 mg (0,102 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (31,41 mg, 0,204 mmol), y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexanona (22,64 mg, 0,204 mmol) en 5 mL de EtOH fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C (75 W) durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 50%. Se obtuvieron así 40,4 mg (75%) de un sólido amorfo de color violeta.

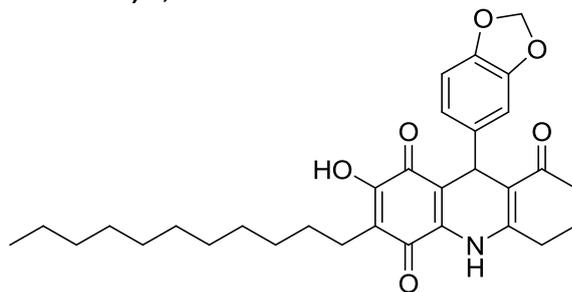
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J=6,5 Hz), 1,27 (16H, m), 1,44 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,63 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,15 (1H, s), 6,85 (1H, t, J= 8,5 Hz), 6,99 (1H, d, J= 11,0 Hz), 7,10 (1H, d, J= 8,2 Hz), 7,41 (1H, s).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 c, 20,9 t, 22,3 t, 22,6 t, 27,5 t, 28,0 t, 29,2 t, 29,3 t, 29,5 t, 29,6 t x 3, 31,8 t, 33,2 d, 36,9 t, 56,1 c, 112,6 s, 113,0 d, 114,0 s, 115,6 d, 115,7 d, 117,0 s, 123,9 s, 128,3 s, 136,7 s, 137,9 s, 146,6 s, 148,5 s, 180,2 s, 181,7 s, 195,4 s.

EM m/z (%): 523 (M⁺, 100), 467 (10), 436 (12), 398 (M⁺, 93), 383 (98).

E.M.A.R.: 523,2713 (calcd. para C₃₁H₃₈NO₅F (M⁺) 523,2734).

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1632, 1514, 1466, 1401, 1355, 1265, 1221, 1181, 1137, 1028, 895, 739, 706, 606, 533.

Compuesto RPF-6: 9-(3,4-metilendioxfenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona

5 Una solución de 30 mg (0,102 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de piperonal (30,6 mg, 0,204 mmol), y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexanona (22,64 mg, 0,204 mmol) en 5 mL de EtOH fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 40%. Se obtuvieron así 30,8 mg (72%) de un sólido amorfo de color violeta.

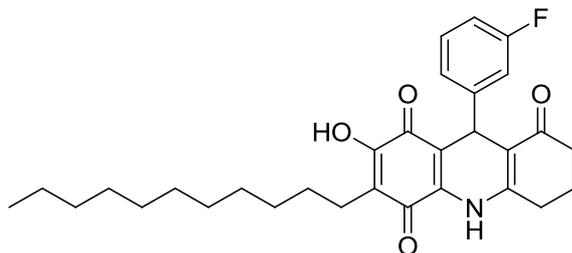
10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,27 (16H, m), 1,44 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,63 (2H, m), 5,13 (1H, s), 5,89 (2H, s), 6,68 (1H, d, J= 8,0 Hz), 6,80 (1H, d, J= 8,0 Hz), 6,83 (1H, s), 7,36 (1H, s).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 c, 20,9 t, 22,3 t, 22,6 t, 27,5 t, 28,0 t, 29,3 t, 29,4 t, 29,5 t x 4, 31,8 t, 33,6 d, 37,0 t, 100,8 t, 108,0 d, 108,7 d, 113,0 s, 114,3 s, 116,9 s, 121,3 d, 136,5 s, 138,9 s, 146,3 s, 147,6 s, 148,3 s, 153,0 s, 180,2 s, 181,8 s, 195,4 s.

15 EM m/z (%): 519 (M⁺, 100), 398 (M⁺, 63), 379 (87), 258 (12).

E.M.A.R.: 519,2621 (calcd. para C₃₁H₃₇NO₆ (M⁺) 519,2621).

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1627, 1466, 1399, 1372, 1359, 1320, 1228, 1177, 1137, 1115, 1089, 1038, 969, 809, 734, 599.

Compuesto RPF-7: 9-(3-fluorfenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona

20 Una solución de 30 mg (0,102 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 3-fluorbenzaldehído (0,021 mL, 0,204 mmol), y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexanona (22,64 mg, 0,204 mmol) en 5 mL de EtOH fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C (80 W) durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 60%. Se obtuvieron así 49,2 mg (97%) de un sólido amorfo de color violeta.

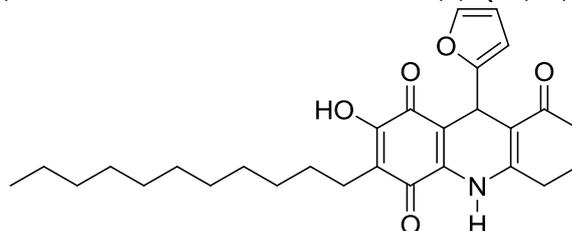
25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,27 (16H, m), 1,44 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,63 (2H, m), 5,23 (1H, s), 6,85 (1H, t, J= 6,8 Hz), 7,00 (1H, d, J= 9,8 Hz), 7,15 (1H, d, J= 7,6 Hz), 7,20 (1H, t, J= 6,0 Hz) 7,45 (1H, s).

30 ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 c, 20,9 t, 22,4 t, 22,6 t, 27,5 t, 28,0 t, 29,2 t, 29,3 t, 29,5 t, 29,6 t x 3, 31,8 t, 33,8 d, 36,9 t, 112,5 s, 113,7 d, 114,9 s, 116,1 d, 123,9 s, 129,6 d, 136,9 d, 147,0 s, 148,8 s, 153,0 s, 161,7 s, 164,1 s, 180,1 s, 181,7 s, 195,3 s.

EM m/z (%): 493 (M⁺, 74), 398 (M⁺-C₅H₄F, 100), 353 (60), 258 (17).

E.M.A.R.: 493,2604 (calcd. para C₃₀H₃₆NO₄F (M⁺) 493,2628).

35 IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1636, 1535, 1470, 1404, 1376, 1360, 1332, 1269, 1226, 1185, 1141, 975, 743, 709.

Compuesto RPF-8: 9-(furanil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona

Una mezcla de 30 mg (0,102 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de furfural (0,204 mmol, 16,8 μ l) y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexenona (0,204 mmol, 22,64 mg) en 5 mL de etanol fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C (68 W) durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 40%. Se obtuvieron así 36,8 mg de un único producto como sólido violeta amorfo, con $R_f = 0,3$ en una mezcla de Hexano/AcOEt al 50% y en un rendimiento de 77,6%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,90 (3H, t, $J=6,5$ Hz), 1,27 (16H, m), 1,45 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,39 (2H, m), 2,63 (2H, m), 5,40 (1H, s), 6,14 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,25 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,53 (1H, s, N-H).

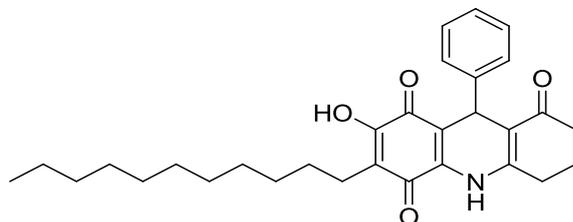
$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 c, 20,9 t, 22,4, t, 22,6, t, 27,5 d, 28,0 t, 29,3 t, 29,4 t, 29,5 t x 5, 31,8 t, 36,9 t, 106,1 d, 109,8 s, 110,5 d, 111,2 s, 117,0 s, 137,5 s, 141,4 d, 149,4 s, 153,0 s, 155,4 s, 180,0 s, 181,6 s, 195,3 s.

EM m/z (%): 465 (M^+ , 100), 398 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_3\text{O}$, 9), 325 (96), 297 (11), 255 (16), 228 (10).

E.M.A.R.: 465,2510 (calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ (M^+) 465,2515).

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}): 1622, 1533, 1467, 1398, 1357, 1319, 1219, 1175, 1136, 1072, 1009, 968, 855, 764, 728, 598.

15 Compuesto RPF-9: 9-(fenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8 (5H,9H,10H)-triona



Una mezcla de 30 mg (0,102 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de benzaldehído (0,204 mmol, 20,76 μ l) y 2,0 equivalentes de 3-amino-2-ciclohexenona (0,204 mmol, 22,64 mg) en 5 mL de etanol fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C (90 W) durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 40%. Se obtuvieron así 46,3 mg (95,5%) de un sólido amorfo violeta.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,27 (16H, m), 1,45 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,63 (2H, m), 5,23 (1H, s), 7,25 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 7,34 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 7,48 (1H, t, $J=7,5$ Hz).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 c, 20,9 t, 22,3, t, 22,6, t, 27,5 t, 28,0 t, 29,3 t, 29,4 t, 29,5 t, 29,6 t x 3, 31,8 t, 34,0 d, 37,0 t, 113,0 s, 114,2 s, 116,8 s, 126,8 d, 128,1 d x 2, 128,3 d x 2, 136,9 s, 144,7 s, 148,7, 153,1, 180,1 s, 181,9 s, 195,5 s.

EM m/z (%): 475 (M^+ , 54), 398 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 100), 335 (34), 258 (10).

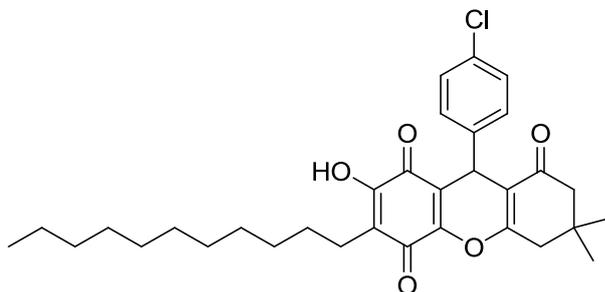
E.M.A.R.: 475,2740 (calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ (M^+) 475,2723).

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}): 1635, 1607, 1470, 1404, 1360, 1330, 1269, 1227, 1180, 1136, 899, 743, 709, 605.

SINTESIS COMPUESTOS DE FORMULA (I) cuando X es O

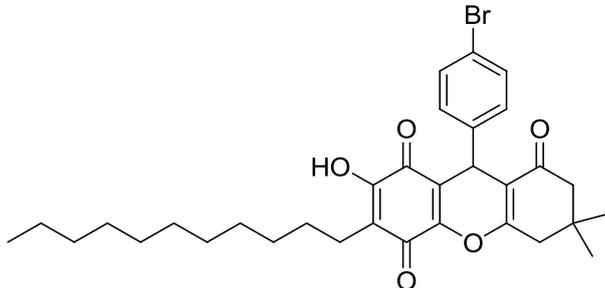
Dentro de los objetivos de esta patente está el proteger la síntesis de derivados dihidropirano-1,4-benzoquinonas, productos de fórmula I en que $X=O$, R_5 es un grupo arilo, en concreto un grupo fenilo sustituido o no sustituido, R_1 es un alquilo, en concreto $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$, R_2 es OH y R_3 y R_4 son metilo, a partir de los correspondientes 3- R_1 -2,5-dihidroxi-benzoquinonas, donde R_1 ya se definió anteriormente, mediante el procedimiento que a continuación se explica.

Para la síntesis de los sistemas piranonaftoquinonas usando enamionas se toma la 3- R_1 (específicamente cuando R_1 es alquilo)-2,5-dihidroxi-benzoquinona como reactivo en defecto, se disuelve en tolueno y se añade el aldehído que puede ser aromático, heteroaromático, bencílico con diferentes tipos de sustitución y la enamionas que pueden tener diferentes sustituyentes sobre el nitrógeno y sobre la posición 5 (2,0 equivalentes de cada uno). La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta total conversión de la 3- R_1 -2,5-dihidroxi-benzoquinona de partida. Entonces, el crudo de reacción se lleva a sequedad a presión reducida y los productos se purifican por cromatografía preparativa o por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt de polaridad creciente.

Compuesto RPF-10: 9-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona.

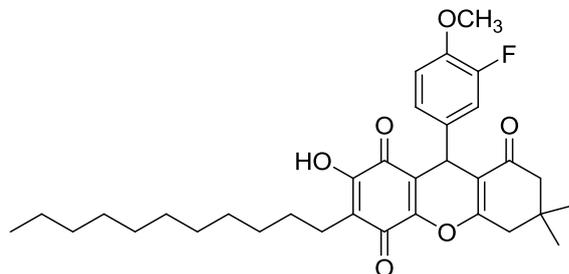
- 5 Una mezcla de 20 mg (0,068 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 4-cloro-benzaldehído (19,1 mg, 0,136 mmol) y 2,0 equivalentes de 3-(dimetilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,136 mmol, 22,7 mg) se disolvió en 5 mL de tolueno y fue calentada a reflujo durante 8 horas y chequeada por TLC hasta desaparición de la quinona de partida. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 30%. Obteniéndose 27,9 mg de un sólido amorfo de color amarillo, y en un rendimiento de 76,1%.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J= 6,5 Hz), 1,00 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,26 (16H, m), 1,45 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,44 (2H, t, J= 7,4 Hz), 2,65 (2H, c, J= 17,8 Hz), 4,89 (1H, s), 7,25 (4H, m).
- 15 ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 c, 22,5 t, 22,6 t, 27,4 c, 28,0 t, 28,9 c, 29,2 t, 29,3 t, 29,4 t x 2, 29,5 t x 2, 31,8 t, 32,0 s, 32,3 d, 40,7 t, 50,6 t, 113,3 s, 117,1 s, 119,5 s, 128,6 d x 2, 129,8 d x 2, 133,2 s, 140,6 s, 148,1 s, 151,0 s, 162,9 s, 179,9 s, 181,7 s, 196,0 s.
- EM m/z (%): 538 (M⁺, 97), 521 (7), 427 (24), 398 (100), 384 (6), 288 (16).
- E.M.A.R.: 538,2473 (calcd. para C₃₂H₃₈O₅Cl (M⁺) 538,2486).
- IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1652, 1615, 1531, 1489, 1465, 1370, 1319, 1264, 1192, 1161, 1149, 1112, 1072, 997, 813, 738, 735, 621.

20 **Compuesto RPF-11: 9-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona.**



- 25 Una mezcla de 20 mg (0,068 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 4-bromo-benzaldehído (25,15 mg, 0,136 mmol) y 2,0 equivalentes de 3-(dimetilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,136 mmol, 22,7 mg) se disolvió en 5 mL de tolueno y fue calentada a reflujo durante 8 horas y chequeada por TLC hasta desaparición de la quinona de partida. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 30%. Obteniéndose 29,7 mg de un sólido amorfo de color amarillo, y en un rendimiento de 74,9 %.
- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J= 5,5 Hz), 1,04 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,26 (16H, m), 1,45 (2H, m), 2,29 (2H, m), 2,43 (2H, t, J= 5,4 Hz), 2,64 (2H, c, J= 14,2 Hz), 4,88 (1H, s), 7,21 (2H, d, J= 6,6 Hz), 7,40 (2H, d, J= 6,6 Hz).
- 35 ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,1 c, 22,5 t, 22,6 t, 27,4 c, 28,0 t, 28,9 c, 29,3 t, 29,4 t, 29,5 t x 2, 29,6 t x 2, 31,9 t, 32,0 s, 32,3 d, 40,7 t, 50,6 t, 113,3 s, 117,1 s, 119,9 s, 130,2 d x 2, 130,2 d x 2, 132,4 s, 141,2 s, 148,2 s, 151,0 s, 162,9 s, 179,9 s, 181,7 s, 196,0 s.
- EM m/z (%): 584 (M⁺, 100), 456 (3), 443 (84), 427 (33), 288 (15), 288 (15).
- E.M.A.R.: 584,1893 (calcd. para C₃₂H₃₉O₅Br (M⁺) 584,1960).
- IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1659, 1623, 1488, 1469, 1427, 1372, 1340, 1269, 1200, 1167, 1075, 1014, 743, 710.

Compuesto RPF-12: 9-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona.



Una mezcla de 20 mg (0,068 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 3-fluor-4-metoxi-benzaldehído (21,49 mg, 0,136 mmol) y 2,0 equivalentes de 3-(dimetilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,136 mmol, 22,7 mg) en 5 mL de tolueno, fue calentada a reflujo y chequeada por TLC hasta desaparición de la quinona de partida (8 h). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 20%. Obteniéndose 25,5 mg de un sólido amorfo de color amarillo, y en un rendimiento de 67,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J= 6,8 Hz), 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,24 (16H, m), 1,43 (2H, m), 2,24 (2H, m), 2,40 (2H, t, J= 7,7 Hz), 2,63 (2H, c, J=17,8 Hz), 3,82 (3H, s), 4,83 (1H, s), 6,84 (1H, t, J= 8,2 Hz), 6,98 (1H, s), 7,03 (1H, t, J=8,1 Hz).

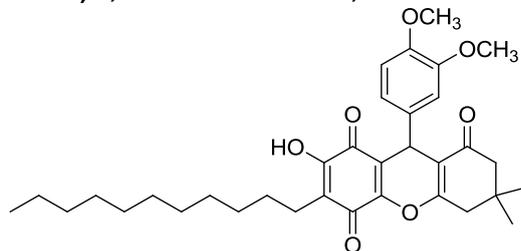
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,1 c, 22,5 t, 22,6 t, 27,5 c, 28,0 t, 28,9 s, 29,4 t x 4, 31,4 t, 31,9 t, 32,3 t, 40,7 t, 50,6 t, 56,1 d, 113,1 d, 114,0 s, 116,1 d, 118,1 s, 119,5 s, 124,3 d, 135,2 s, 146,8 s, 148,0 s, 151,0 s, 153,4 s, 162,8 s, 179,9 s, 181,8 s, 196,1 s.

EM m/z (%): 552 (M⁺, 49), 535 (9), 425 (15), 412 (100), 399 (7), 288 (10).

E.M.A.R.: 552,2873 (calcd. para C₃₃H₄₁O₆F (M⁺) 552,2887).

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1728, 1659, 1623, 1519, 1468, 1446, 1373, 1341, 1269, 1198, 1148, 1127, 1075, 1032, 899, 743, 709.

Compuesto RPF-13: 9-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona.



Una mezcla de 20 mg (0,068 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 3,4-dimetoxibenzaldehído (22,58 mg, 0,136 mmol) y 2,0 equivalentes de 3-(dimetilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,136 mmol, 22,7 mg) en 5 mL de tolueno, fue calentada a reflujo durante 8 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 30%. Obteniéndose 22,2 mg de un sólido amorfo de color amarillo, y en un rendimiento de 57,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J= 6,7 Hz), 1,07 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,27 (16H, m), 1,45 (2H, m), 1,66 (1H, s), 2,27 (2H, m), 2,44 (2H, t, J= 7,7 Hz), 2,65 (2H, c, J=17,8 Hz), 3,82 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,86 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,78 (1H, d, J= 1,8 Hz), 6,92 (1H, d, J= 1,7 Hz).

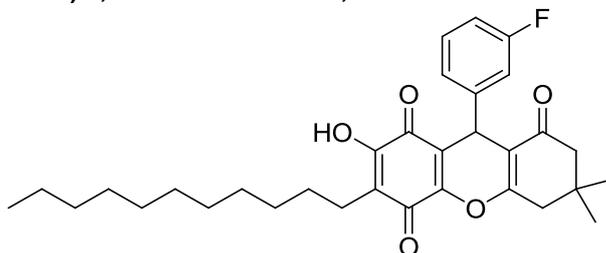
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 c, 22,5 t, 22,6 t, 27,3 c, 28,0 t, 29,0 c, 29,2 t, 29,3 t, 29,4 t, 29,5 t x 2, 31,7 d, 31,8 t, 32,2 s, 40,7 t, 50,6 t, 55,7 c, 55,9 c, 111,0 d, 112,2 d, 114,3 s, 119,3 s, 120,4 d, 134,8 s, 148,2 s, 148,8 s, 151,0 s, 162,6 s, 180,3 s, 181,9 s, 196,1 s.

EM m/z (%): 564 (M⁺, 100), 547 (8), 437 (15), 424 (72), 411 (7), 288 (9).

E.M.A.R.: 564,3058 (calcd. para C₃₄H₄₄O₇ (M⁺) 564,3087).

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹): 1656, 1513, 1464, 1422, 1369, 1336, 1265, 1195, 1142, 739, 706, 478.

Compuesto RPF-14: 9-(3-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona



5

10

15

20

25

30

35

40

Una mezcla de 20 mg (0,068 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 3-fluorbenzaldehído (0,136 mmol, 14,3 μ L) y 2,0 equivalentes de 3-(dimetilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,136 mmol, 22,7 mg) se disolvió en 5 mL de tolueno y fue calentada a reflujo y chequeada por TLC hasta desaparición de la quinona de partida (8 h). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 20%. Obteniéndose 24,6 mg de un único producto como sólido anaranjado amorfo, con $R_f = 0,44$ en una mezcla de Hexano/AcOEt al 40% y en un rendimiento de 69,3%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,06 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,26 (16H, m), 1,45 (2H, m), 2,27 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,66 (2H, c, $J = 17,8$ Hz), 4,91 (1H, s), 6,89 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 7,4$ Hz).

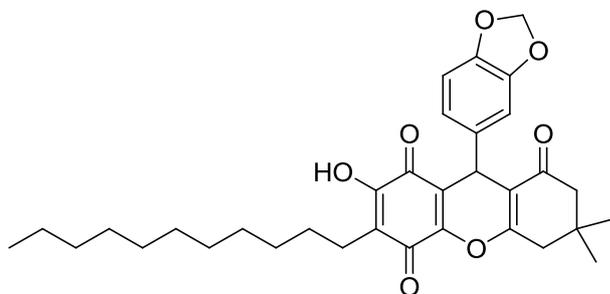
$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 c, 22,5 t, 22,6 t, 27,4 c, 28,0 t, 28,8 c, 29,3 t, 29,5 t x 4, 29,5 t, 31,8 s, 32,1 s, 32,3 d, 40,7 t, 50,6 t, 113,9 s, 114,3 d, 115,5 d, 117,8 s, 119,5 s, 124,1 d, 129,9 d, 137,5 s, 144,5 s, 148,2 s, 161,3 s, 163,0 s, 164,0 s, 179,8 s, 181,6 s, 196,0 s.

EM m/z (%): 522 (M^+ , 100), 427 (26), 382 (82), 369 (4).

E.M.A.R.: 522,2761 (calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{F}$ (M^+) 522,2782).

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}): 1655, 1615, 1592, 1484, 1465, 1369, 1333, 1264, 1193, 1173, 1110, 981, 739, 706, 618.

Compuesto RPF-15: 9-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona



Una mezcla de 20 mg (0,068 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de piperonal (0,136 mmol, 20,4 mg) y 2,0 equivalentes de 3-(dimetilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,136 mmol, 22,7 mg) se disolvió en 5 mL de tolueno y fue calentada a reflujo durante 8 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt de polaridad creciente. Obteniéndose 27,7 mg de un único producto como sólido anaranjado amorfo, con $R_f = 0,36$ en una mezcla de Hexano/AcOEt al 30% y en un rendimiento de 74%.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,26 (16H, m), 1,45 (2H, m), 2,27 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,66 (2H, c, $J = 17,8$ Hz), 4,83 (1H, s), 5,91 (2H, s), 6,69 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,83 (1H, s).

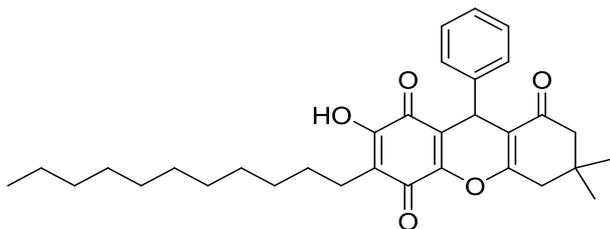
$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 c, 22,5 t, 22,6 t, 27,5 c, 28,0 d, 28,8 c, 29,3 t x 6, 29,5 t, 29,6 t, 31,8 d, 32,3 s, 40,7 t, 50,7 t, 101,0 t, 108,1 d, 109,1 d, 114,3 s, 121,8 d, 136,2 s, 144,0 s, 146,3 s, 146,7 s, 147,7 s, 147,9 s, 162,7 s, 179,1s, 180,0 s, 196,2 s.

EM m/z (%): 548 (M^+ , 92), 531 (9), 407 (100), 394 (9), 288 (10).

E.M.A.R.: 548,2748 (calcd. para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_7$ (M^+) 548,2774).

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}): 1659, 1622, 1490, 1469, 1373, 1340, 1269, 1198, 1125, 1044, 743, 709.

Compuesto RPF-16: 9-(fenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona



Una mezcla de 20 mg (0,068 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de benzaldehído (13,86 μ L, 0,136 mmol) y 2,0 equivalentes de 3-(dimetilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,136 mmol, 22,7 mg) en 5 mL de tolueno fue calentada a reflujo y chequeada por TLC hasta desaparición de la quinona de partida (8h). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo

presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 30%. Obteniéndose 25,8 mg de un sólido amorfo amarillo en un rendimiento de 75,2 %.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t, $J=8,2$ Hz), 1,03 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,26 (16H, m), 1,39 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,48 (2H, s), 2,68 (2H, m), 4,88 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,28 (5H, m).

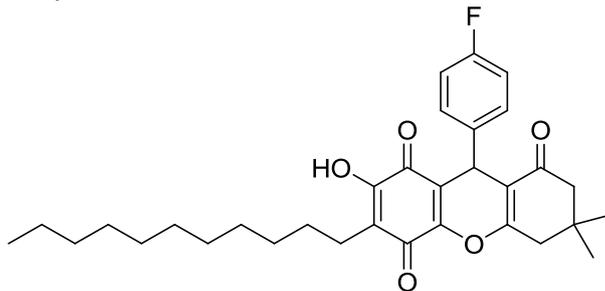
$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 c, 22,6 t, 27,4 c, 28,0 s, 29,3 t, 29,6 t x 7, 31,8 t, 32,2 d, 40,7 t, 50,6 t, 114,3 s, 127,3 s, 128,5 d x 5, 138,0 s, 142,6 s, 148,4 s, 150,9 s, 162,7 s, 179,9 s, 180,4 s, 196,2 s.

EM m/z (%): 504 (M^+ , 96), 427 (M^+ - C_6H_5 , 25), 364 (100), 288 (7), 202 (2).

E.M.A.R.: 504,2858 (calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5$ (M^+) 504,2876).

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}): 1731, 1666, 1646, 1618, 1556, 1459, 1370, 1320, 1197, 1165, 1115, 1073, 988, 769, 701, 617.

Compuesto RPF-17: 9-(4-fluorfenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona.



Una mezcla de 20 mg (0,068 mmol) de 2,5-dihidroxi-3-undecilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona, 2,0 equivalentes de 4-fluorbenzaldehído (14,5 μL , 0,136 mmol) y 2,0 equivalentes de 3-(dimetilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (0,136 mmol, 22,7 mg) en 5 mL de tolueno fue calentada a reflujo y chequeada por TLC hasta desaparición de la quinona de partida (8h). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se purificó por columna de gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt al 10%. Obteniéndose 25,0 mg de un sólido amorfo amarillo en un rendimiento de 70,4 %.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,01 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,25 (16H, m), 1,39 (2H, m), 2,26 (2H, c, $J=9,0$ Hz), 2,38 (2H, m), 2,65 (2H, c, $J=9,0$ Hz), 4,88 (1H, s), 6,93 (2H, m), 7,26 (2H, m).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 c, 22,5 t, 27,3 c, 28,9 c, 29,3 t, 29,4 t x 7, 31,6 t, 31,9 s, 32,2 d, 40,7 t, 50,6 t, 114,2 s, 115,3 s, 115,5 d x 2, 118,1 s, 119,5 s, 130,1 d x 2, 138,4 s, 148,0 s, 161,0 s, 1163,1 s, 179,5 s, 181,4 s, 196,4 s.

EM m/z (%): 522 (M^+ , 84), 427 (M^+ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, 17), 382 (100), 288 (9), 228 (6).

E.M.A.R.: 522,2792 (calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{F}$ (M^+) 522,2782).

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}): 1656, 1620, 1338, 1265, 1196, 739, 706.

Se muestran algunos resultados de actividad antimicrobiana de estos compuestos de fórmula (I) descritos.

Ensayo de actividad antimicrobiana

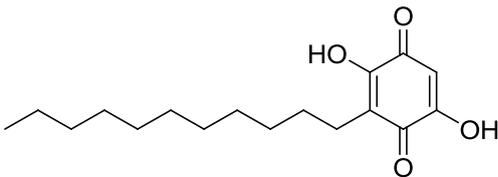
Para la determinación del GI_{50} , el crecimiento microbiano en microplacas de 96 pocillos fue monitorizado en presencia de 8 concentraciones diferentes (rango entre 1 y 128 micromolar, en diluciones seriadas 1:2) de los compuestos ensayados; junto con los antibióticos comerciales ampicilina y una mezcla equimolar de penicilina/estreptomicina como controles. Para ello, cultivos frescos de bacterias (o levaduras) fueron diluidos a densidades ópticas a 620 nanómetros de 10^{-5} por mililitro (equivalentes a 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro); momento en el que son cultivados de nuevo en presencia de los compuestos ensayados, o los antibióticos control. Los medios de cultivo fueron: BHI (brain heart infusion) para las bacterias; e YPD (yeast extract-peptona-dextrosa) para las levaduras. Las lecturas de crecimiento fueron tomadas después de 24 horas. Entonces, los valores de crecimiento (expresados en densidad óptica a 620 nanómetros) son representados gráficamente frente al logaritmo en base 10 de las concentraciones de los compuestos ensayados. Los puntos de la gráfica así obtenidos, son ajustados a la curva sigmoidea inversa para obtener el valor GI_{50} definitivo. Estos ensayos se llevaron a cabo con dos bacterias Gram-negativas: *Escherichia coli* (ATCC35218) y *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); tres Gram-positivas: *Enterococcus faecalis* (ATCC29212), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (ATCC25923), y *Staphylococcus aureus* multiresistente y resistente intermedio a la vancomicina (NRS402); y la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (BY4741) como modelo eucariota (no bacteriano). La cepa de *E. coli* empleada es resistente a la ampicilina, hecho que fue empleado como un control más de resultados esperados. La tabla 1 muestra los valores GI_{50} de algunos de los compuestos mencionados en esta invención a modo de ejemplo.

Tabla 1: GI₅₀ (µM) a las 24 horas de los compuestos de la invención ensayados (media ± desviación estándar, n=3)

Compuesto	<i>E. coli</i> (ATCC35218)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC27853)	<i>E. faecalis</i> (ATCC292 12)	<i>S. aureus</i> (ATCC259 23)	<i>S. aureus</i> (NRS402)	<i>S. cerevisiae</i> (BY4741)
RPF-E	>100	>100	55,0 ± 13,6	31,8 ± 9,6	16,6 ± 3,7	>100
RPF-1	>100	>100	16,7 ± 1,0	17,5 ± 1,6	30,7 ± 2,5	>100
RPF-2	>100	>100	9,3 ± 1,0	11,4 ± 0,9	13,7 ± 0,1	>100
RPF-3	>100	>100	23,4 ± 4,9	35,1 ± 13,2	35,9 ± 5,0	>100
RPF-4	>100	>100	5,7 ± 1,2	9,1 ± 1,9	8,6 ± 1,9	>100
RPF-5	>100	>100	14,6 ± 0,6	15,2 ± 2,1	25,7 ± 8,4	>100
RPF-6	>100	>100	16,8 ± 7,5	10,3 ± 2,0	13,3 ± 3,8	>100
RPF-7	>100	>100	5,7 ± 0,9	9,3 ± 1,1	8,1 ± 3,3	>100
RPF-8	>100	>100	5,9 ± 1,3	3,9 ± 0,7	3,8 ± 1,8	>100
RPF-9	>100	>100	9,3 ± 3,3	3,9 ± 1,6	8,7 ± 3,2	>100
RPF-10	>100	>100	6,0 ± 2,7	5,2 ± 3,9	1,5 ± 0,0	>100
RPF-11	>100	>100	9,6 ± 8,0	6,2 ± 2,4	1,8 ± 0,3	>100
RPF-12	>100	>100	8,4 ± 6,6	6,3 ± 1,7	2,2 ± 0,1	>100
RPF-13	>100	>100	5,7 ± 3,1	4,1 ± 1,2	3,8 ± 0,2	>100
RPF-14	>100	>100	9,2 ± 7,1	3,8 ± 1,3	1,4 ± 1,0	>100
RPF-15	>100	>100	7,4 ± 5,1	6,7 ± 1,8	1,3 ± 0,6	>100
RPF-16	>100	>100	10,6 ± 6,4	5,8 ± 1,4	1,8 ± 0,4	>100
RPF-17	>100	>100	7,5 ± 1,8	1,8 ± 1,3	0,8 ± 0,5	>100
Ampicilina	>1000 mg/L	~150 mg/L	<5 mg/L	<5 mg/L	~100 mg/L	ND
Estrepto/ Penicilina	~66 mg/L ~33 UI/ml	<1 mg/L <1 UI/ml	<1 mg/L <1 UI/ml	<1 mg/L <1 UI/ml	<1 mg/L <1 UI/ml	ND

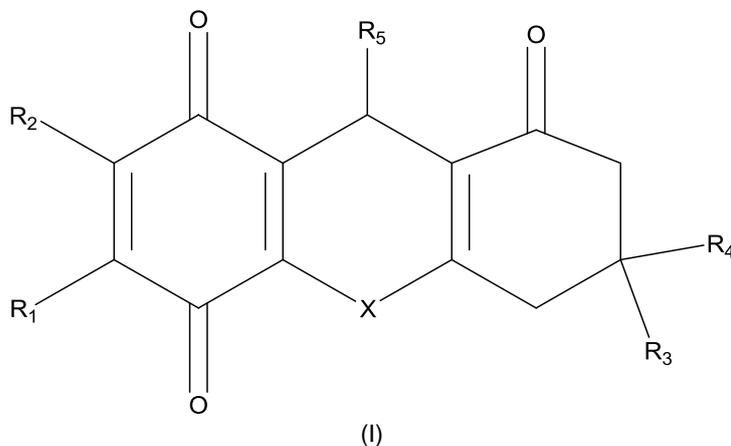
5

RPF-E se refiere a la embelina de fórmula:



REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):



donde:

X se selecciona entre O y NR, donde R se selecciona entre H, OH, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, O-alquilo C₁-C₁₂, OC(O)R', N(R'')(R'''); donde R' se selecciona entre alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₁₂, arilo y heteroarilo; y R'' y R''' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R₁ se selecciona entre un grupo alquilo C₁-C₁₈, alqueniilo C₂-C₁₈, alquinilo C₂-C₁₈, arilo y heteroarilo;

R₂ se selecciona entre H, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, O-alquilo C₁-C₁₂, OC(O)R₂' y N(R₂'')(R₂''); donde R₂' se selecciona entre alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₁₂, arilo y heteroarilo; y R₂' y R₂' se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, arilo y heteroarilos;

R₅ se selecciona entre un grupo arilo, sustituido o no sustituido, heteroarilo, sustituido o no sustituido, y -(CH₂)-R₆, donde R₆ se selecciona entre un grupo arilo, sustituido o no sustituido, y heteroarilo, sustituido o no sustituido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde X es NR y R se ha definido en la reivindicación anterior.

3. Compuesto según la reivindicación 2, donde R es hidrógeno.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, donde R₃ y R₄ son independientemente H o alquilo C₁-C₄.

5. Compuesto según la reivindicación 4, donde R₃ y R₄ son hidrógeno.

6. Compuesto según la reivindicación 1, donde X es O.

7. Compuesto según la reivindicación 6, donde R₃ y R₄ son independientemente H o alquilo C₁-C₄.

8. Compuesto según la reivindicación 7, donde R₃ y R₄ son independientemente un grupo alquilo C₁-C₄.

9. Compuesto según la reivindicación 8, donde R₃ y R₄ son metilo.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R₁ es un alquilo C₈-C₁₄.

11. Compuesto según la reivindicación 10, donde R₁ es un grupo undecilo.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R₂ es OH.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R₅ es un grupo arilo, sustituido o no sustituido.

14. Compuesto según la reivindicación 13, donde R₅ es un grupo fenilo, sustituido o no sustituido.

15. Compuestos según la reivindicación 13, donde R₅ es un grupo fenilo sustituido por al menos un halógeno, preferiblemente seleccionado entre F, Cl y Br, un grupo -NO₂, un O-alquilo C₁-C₄, más preferiblemente el grupo es un metoxilo.

16. Compuesto según la reivindicación 1 a 12, donde R₅ es un heteroarilo, sustituido o no sustituido.
17. Compuesto según la reivindicación 16, donde R₅ es un grupo furanilo o benzodioxola.
- 5 18. Compuesto según la reivindicación 17, donde R₆ es un grupo arilo, sustituido o no sustituido.
19. Compuesto según la reivindicación 18, donde R₆ es un grupo fenilo, sustituido o no sustituido.
- 10 20. Compuestos según la reivindicación 19, donde R₆ es un grupo fenilo sustituido por al menos un halógeno, preferiblemente seleccionado entre F, Cl y Br, un grupo -NO₂, un O-alquilo C₁-C₄, más preferiblemente el grupo es un metoxilo.
21. Compuesto según la reivindicación 1 a 12, donde R₆ es un heteroarilo, sustituido o no sustituido.
- 15 22. Compuesto según la reivindicación 21, donde R₆ es un grupo furanilo o benzodioxola.
23. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la lista que comprende:
- 20 9-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
9-(4-nitrofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
9-(4-bromo)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
9-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
9-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
9-(3,4-metilendioxfenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
25 9-(3-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
9-(furanil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
9-(fenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-3-undecilacridin-1,4,8(5H,9H,10H)-triona,
9-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
9-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
30 9-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
9-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
9-(3-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona,
9-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona, y
9-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-hidroxi-6,6-dimetil-3-undecil-5H-xanten-1,4,8(9H)-triona.
- 35 24. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para la elaboración de un medicamento.
25. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para la elaboración de un medicamento para el
40 tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por un microorganismo.
26. Uso según la reivindicación anterior, donde el microorganismo es una bacteria o levadura.
27. Uso según la reivindicación anterior, donde la bacteria es Gram-positivo.
- 45 28. Uso según la reivindicación anterior, donde la bacteria Gram-positivo es resistente a otros antibióticos.
29. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, además de un vehículo farmacéuticamente aceptable.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201132080

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.12.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	N RADHAKRISHNAN et al, Biology and Medicine 31.03.2011, vol 3, nº 2, Special Issue, págs 1-7. "A potential antibacterial agent Embelin, a natural benzoquinone extracted from Embelia ribes", todo el documento.	1-29
A	S JIMÉNEZ-ALONSO et al, Tetrahedron 2008, vol 64, págs 8938-8942. "An efficient synthesis of embelin derivatives through domino Knoevenagel hetero Diels-Alder reactions under microwave irradiation", página 8939, tabla 2.	1-23

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.05.2012

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D219/06 (2006.01)

C07D311/86 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.05.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-29	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-29	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	N RADHAKRISHNAN et al, Biology and Medicine 31.03.2011, vol 3, nº 2, Special Issue, págs 1-7. "A potential antibacterial agent Embelin, a natural benzoquinone extracted from Embelia ribes", todo el documento.	31.03.2011
D02	S JIMÉNEZ-ALONSO et al, Tetrahedron 2008, vol 64, págs 8938-8942. "An efficient synthesis of embelin derivatives through domino Knoevenagel hetero Diels-Alder reactions under microwave irradiation", página 8939, tabla 2.	2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a las quinonas heterocíclicas de fórmula (I), ver reivindicación 1, más concretamente a los compuestos de la reivindicación 23, su uso para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias (reivindicaciones 24-28) y la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de las reivindicaciones 1 a 23.

El documento D1 divulga las propiedades antibacterianas frente a bacterias Gram+ y Gram- de la embelina (ver página 34 de la solicitud), una benzoquinona natural obtenida de Embelia ribes. Los compuestos de fórmula (I) de la invención pueden considerarse en cierto modo relacionados estructuralmente con la embelina, si bien no se han encontrado descritos en el estado de la técnica, por tanto son nuevos. Además se consideran inventivos ya que un técnico en la materia no podría prever si las diferencias estructurales conducen a mejores resultados en la actividad antibacteriana de los compuestos.

El documento D2 divulga la síntesis de derivados de embelina utilizando irradiación de microondas, los derivados que se obtienen en D2 (ver tabla 2 página 8939) son distintos de los reivindicados en la solicitud, por tanto se consideran nuevos e inventivos ya que presentan diferencias estructurales significativas respecto a los divulgados en D2.

En consecuencia las reivindicaciones 1-29 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva según se establece en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.